

N° d'enregistrement
au C.N.R.S.: A.O. 4191

ARTICLE PRINCIPAL

recouvrant en partie

LA THESE DE DOCTORAT ES SCIENCES PHYSIQUES

présentée

A LA FACULTE DES SCIENCES

de PARIS

par

Monsieur GAUDRY Michel

pour obtenir

le grade de Docteur Es-Sciences

Sujet de la Thèse: INFLUENCE DU SOLVANT SUR L'ORIENTATION DE
L'ENOLISATION ACIDO-CATALYSEE DES CETONES DISSYMETRIQUES

soutenue le **29 AVR. 1970** devant la Commission d'Examen

MM. J. LEVISALLES Président

B. TCHOUBAR) Examineurs

(
J.J. BASSELIER)

N° 712. — Différence d'orientation de l'énolisation acido catalysée des cétones dissymétriques et de leurs cétales (*),

par Michel GAUDRY et Andrée MARQUET.

(Collège de France. Laboratoire de chimie organique des hormones (**), Paris, 5e.)

(Manuscrit reçu le 9.5.69.)

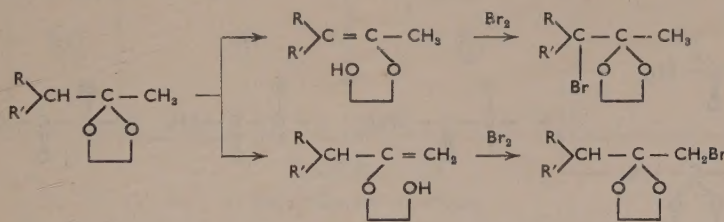
La direction d'énolisation en milieu acide, dans l'éther et le tétrachlorure de carbone, des cétones, dioxolanes et cétales diméthylques dissymétriques est étudiée par bromation. Le pourcentage d'énolisation vers le carbone le moins substitué augmente dans l'ordre cétone < dioxolane < cétale diméthylque.

La différence d'énergie des états de transition conduisant d'un cétale diméthylque aux deux éthers d'énols isomères ne reflète pas la différence de stabilité de ceux-ci. On en conclut que l'état de transition de l'énolisation des cétales ne ressemble pas à l'éther d'énol et on suppose que la molécule de méthanol libérée dans la première étape de cette réaction exerce une influence sur la direction d'énolisation.

Introduction.

Il a été montré dans notre groupe (1) que les dioxolanes, comme les cétones, se broment en α , la réaction étant catalysée par les acides. L'intérêt principal de cette réaction est de conduire, dans le cas des composés dissymétriques étudiés, à la formation préférentielle du dérivé bromé sur le carbone le moins substitué, contrairement à ce que l'on observe lors de la bromation des cétones correspondantes, ce qui a été depuis lors mis à profit par divers auteurs (2, 3).

Le mécanisme proposé pour la bromation des dioxolanes, postule le passage par l'éther d'énol (1) :



Ceci implique que les dioxolanes se prêtent aux autres réactions des cétones qui s'effectuent sur l'énol, ce qui a été effectivement réalisé ultérieurement : acylation par l'anhydride acétique en présence de trifluore de bore (4), cyclisations de dioxolanes δ éthyléniques supposant le passage par un intermédiaire éther d'énol (5).

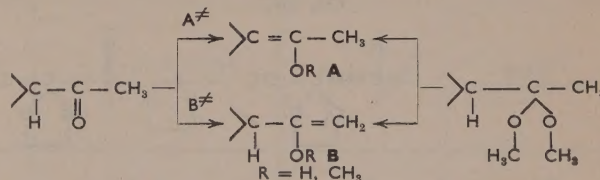
La différence d'orientation observée dans la bromation des cétones et dioxolanes, si elle se révèle générale, peut donc être mise à profit dans diverses réactions et être d'une grande utilité en synthèse. Ceci nous a semblé justifier une étude plus systématique des facteurs qui gouvernent la direction d'énolisation de ces composés.

Par ailleurs, l'énolisation des cétones, une des réactions fondamentales de la chimie organique, a déjà fait l'objet de nombreux travaux théoriques qui ont en particulier précisé de manière assez convaincante la nature de l'état de transition. Il était intéressant de comparer de ce point de vue cétones et cétales.

Il semble admis qu'en milieu acide, l'état de transition de l'énolisation des cétones est voisin de l'énol, ce qui est d'ailleurs conforme au postulat de HAMMOND (6). Mais ceci n'a pu être montré que par des méthodes indirectes : mesures d'effet isotopique (7), stéréochimie de la proto-

nation (8). La direction d'énolisation des cétones dissymétriques a fourni également des renseignements sur l'état de transition (9). Elle permet de comparer la différence d'énergie libre des états de transition $A^\ddagger$ et $B^\ddagger$ conduisant aux énols A et B ($R = H$), (en déterminant par bromation ou deutération les proportions des deux énols dans le produit cinétique d'énolisation), avec les stabilités relatives de A et B.

Mais la différence de stabilité des énols isomères A et B ne peut qu'être estimée par analogie avec la différence de stabilité des oléfines correspondantes (10). Ceci ne conduit donc qu'à une comparaison qualitative entre état de transition et « produit ».



Par contre, cette méthode appliquée à l'énolisation des cétales permet une comparaison plus précise. En effet si les éthers d'énols dérivant des dioxolanes, bien qu'accessibles (11), ne se prêtent pas à des expériences d'équilibration, les éthers d'énols, issus de l'énolisation des cétales diméthylques, sont des produits faciles à préparer et à équilibrer en milieu acide (et par ailleurs moins complexes à analyser du point de vue des interactions stériques). Il est possible de déterminer expérimentalement la constante d'équilibre, donc la différence d'énergie libre entre les deux éthers d'énols A et B ($R = CH_3$). On peut donc faire dans ce cas une bonne comparaison entre état de transition et produit final.

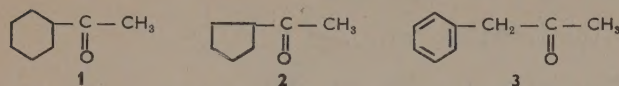
Nous avons donc mené notre étude parallèlement sur les cétones, les dioxolanes et les cétales diméthylques correspondants. Alors que nous avions entrepris ce travail est parue une étude de GARBISCH portant sur la direction de bromation des cycloalkanones substituées en 2 et de leurs cétales (12). Nous examinerons ses conclusions au cours de la discussion.

(*) Ce travail recouvre une partie de la thèse de Doctorat d'Etat ès sciences physiques que Michel GAUDRY doit soutenir devant la Faculté des Sciences de Paris.

(**) Laboratoire associé au CNRS.

Résultats.

Nous avons choisi comme substrats les cétones **1**, **2** et **3** et leurs dérivés. On pouvait en effet s'attendre à ce que les

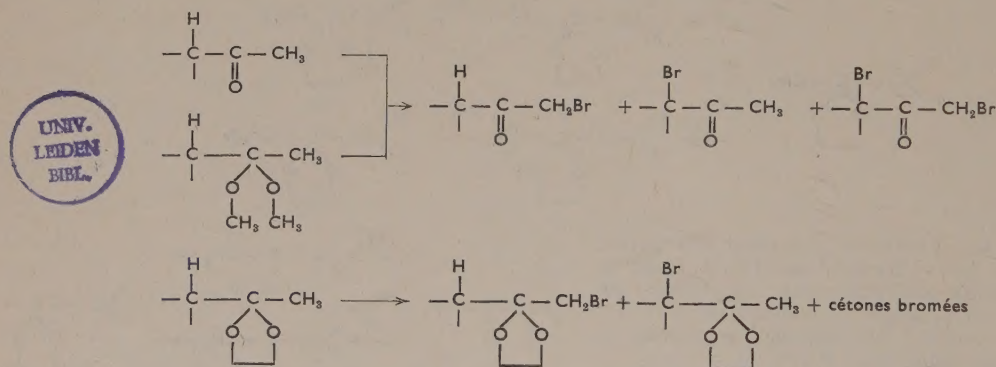


stabilités relatives des énols ou éthers d'énols isomères soient très différentes dans les trois séries, conduisant à un bon étalement des résultats : la conjugaison devait favoriser la double liaison la plus substituée dans le cas de **3**. Dans le cas des dérivés de l'acétylcyclopentane **2** la double liaison exocyclique (A) devait être plus favorisée par rapport à la double liaison méthylénique (B), que dans le cas de l'acétylcyclohexane **1** (7a).

Nous avons étudié l'énolisation par la bromation, méthode classiquement employée dans le cas des cétones, et qu'il apparaît légitime d'utiliser également dans le cas des cétales. Les bromations ont été faites dans l'éther et le tétrachlorure de carbone et les produits bruts obtenus analysés par RMN. Chaque type de structure fournit au moins un singulet correspondant à un méthyle ou un méthylène. Ces signaux apparaissant à des champs très différents (tableau VII), on peut atteindre une bonne précision dans les dosages. Nous estimons l'erreur maximum commise à 5 %.

Avec les cétales diméthyliques, les seuls produits isolés sont les cétones bromées tandis que dans les mêmes conditions, les dioxolanes fournissent les dioxolanes bromés accompagnés d'un faible pourcentage de cétones bromées.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans les tableaux I à III.



Ces résultats confirment la différence d'orientation de la bromation des cétones et cétales correspondants. On voit que dans tous les cas, la proportion de produit bromé sur le méthyle est plus importante avec les dioxolanes qu'avec les cétones. De manière inattendue cette différence s'accroît nettement avec les cétales diméthyliques. L'utilisation de ces derniers présente donc un intérêt préparatif certain puisqu'elle permet d'atteindre les cétones monobromées sur le méthyle, jusqu'ici difficilement accessibles.

Discussion.

Pour discuter ces résultats en termes de direction d'énolisation, il fallait vérifier que la composition des mélanges de bromation reflète effectivement l'énolisation. Ceci suppose d'une part qu'il n'y a pas d'équilibre des

produits bromés dans le milieu réactionnel (*), et d'autre part que le produit cinétique de bromation correspond bien à la composition cinétique du mélange d'énols ou d'éthers d'énols. Ceci est très généralement admis pour les cétones mais reste à démontrer pour les cétales et dioxolanes car le mécanisme exact de passage des éthers d'énols aux produits bromés n'a pas encore été étudié. Nous examinerons successivement ces deux points.

Il fallait montrer tout d'abord que dans les expériences conduisant à des pourcentages non négligeables du dérivé bromé tertiaire, qui est le plus stable (voir note annexe), celui-ci ne provient pas d'une isomérisation. La bromation de l'acétylcyclopentane **2** dans le tétrachlorure de carbone, qui conduit exclusivement à la cétone bromée la plus stable, a été répétée en ajoutant une quantité connue de la cétone bromée sur le méthyle (isomère le moins stable). On observe une excellente concordance entre la composition du mélange et celle que l'on calcule en admettant qu'il n'y a pas isomérisation de la cétone bromée ajoutée (tableau XI). Par ailleurs dans les cas où le dérivé bromé le plus stable est présent en quantité notable, mais inférieure à la proportion à l'équilibre, nous avons laissé le mélange réactionnel en contact prolongé avec l'acide bromhydrique formé au lieu de le traiter dès que tout le brome a réagi (décoloration). Dans ces conditions si la présence du dérivé bromé le plus stable était due à un début d'isomérisation, sa proportion aurait dû augmenter. Or on obtient des résultats identiques dans les deux séries d'expériences (voir partie expérimentale). Tout ceci prouve que les cétones et les cétales bromés ne s'équilibrent pas dans le milieu réactionnel.

Ce premier point étant acquis, nous nous sommes assurés que le mélange de cétones bromées obtenu à partir des cétales diméthyliques reflétait bien la composition cinétique du mélange d'éthers d'énols. En bromant des mélanges d'éthers d'énols de composition connue (13)

dans l'éther ou le tétrachlorure de carbone (**) nous avons obtenu des mélanges de cétones bromées dont la composition correspond aux proportions des éthers d'énols dans le mélange de départ (***) (tableau IX). Cependant au cours de la bromation d'un cétal, il y a libération d'une molécule d'acide bromhydrique susceptible de provoquer l'isomé-

(*) Il est bien connu que les cétones α -bromées peuvent s'isomériser sous l'action de l'acide bromhydrique, le brome passant de la position α à la position α' (voir notre annexe).

(**) Nous avons observé par contre que, dans le THF, la bromation de mélanges d'éthers d'énols isomères conduit à des mélanges de cétones bromées dont la composition ne correspond pas du tout à celle des mélanges de départ. Ceci fera l'objet d'une publication ultérieure.

(***) Avec le phényl-3 méthoxy-2 propène on observe dans l'éther une isomérisation de l'ordre de 14 %, ce qui revient à dire que pour nos expériences où le pourcentage maximum d'énolisation vers la position la moins substituée est de 50 %, l'isomérisation sera certainement inférieure à cette valeur, et l'erreur introduite voisine de la précision du dosage.

TABLEAU I
Bromation des cétones.

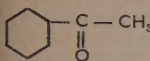
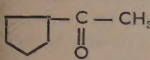
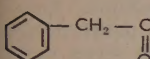
	Solvant	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2\text{Br} \\ \quad \\ \quad \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{Br} \\ \\ -\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \quad \\ \quad \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{Br} \\ \\ -\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2\text{Br} \text{ (a)} \\ \quad \\ \quad \text{O} \end{array}$	$\Delta\Delta G^\ddagger$ kcal/mole (b)
 $\text{C}-\text{CH}_3$	Et_2O CCl_4	66 38	34 62	10 23	0,4 -0,3
 $\text{C}-\text{CH}_3$	Et_2O CCl_4	11 0 (c)	89 100	11 10	-1,2 < -1,8
 $\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3$	Et_2O CCl_4	10 0	90 100	13 20	-1,3 < -1,8

TABLEAU II
Bromation des cétons diméthyliques.

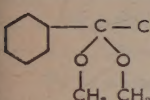
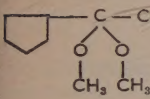
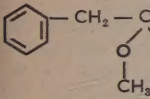
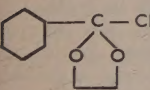
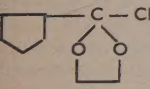
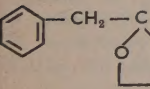
	Solvant	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2\text{Br} \\ \quad \\ \quad \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{Br} \\ \\ -\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \quad \\ \quad \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{Br} \\ \\ -\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2\text{Br} \\ \quad \\ \quad \text{O} \end{array}$	$\Delta\Delta G^\ddagger$ kcal/mole (b)
 $\text{C}-\text{CH}_3$	Et_2O CCl_4	100 98	0 2	4 10	> 1,8 > 1,8
 $\text{C}-\text{CH}_3$	Et_2O CCl_4	90 83	10 17	11 12	1,3 0,9
 $\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3$	Et_2O CCl_4	50 47	50 53	4 9	0 -0,1

TABLEAU III
Bromation des dioxolanes.

	Solvant	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2\text{Br} \\ \quad \diagup \diagdown \\ \quad \text{O} \quad \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{Br} \\ \\ -\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \quad \diagup \diagdown \\ \quad \text{O} \quad \text{O} \end{array}$	Cétones (d)	$\Delta\Delta G^\ddagger$ kcal/mole (b)
 $\text{C}-\text{CH}_3$	Et_2O CCl_4	95 81	5 19	4 18	1,8 0,9
 $\text{C}-\text{CH}_3$	Et_2O CCl_4	43 17	57 83	11 25	-0,2 -0,9
 $\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3$	Et_2O CCl_4	35 18	65 82	20 17	-0,4 -0,9

(a) La proportion de cétone dibromée est exprimée en pourcentage par rapport à l'ensemble. Les résultats pour les cétones monobromées représentent leurs pourcentages relatifs.

(b) $\Delta\Delta G^\ddagger$ représente la différence d'énergie des états de transition : $\Delta G^\ddagger \left[\begin{array}{c} -\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3 \\ | \quad | \\ \quad \text{OR} \end{array} \right] - \Delta G^\ddagger \left[\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{C}-\text{C}=\text{CH}_3 \\ | \quad | \\ \quad \text{OR} \end{array} \right]$

(c) O : indécidable sur le spectre de RMN.

(d) Le pourcentage de cétones est calculée par rapport à l'ensemble et regroupe les trois cétones bromées.

risation des éthers d'énols avant bromation. Nous avons donc repris les expériences précédentes dans de l'éther ou du tétrachlorure de carbone préalablement acidifiés. Le pourcentage de la cétone bromée correspondant à l'éther d'énol le plus stable est plus élevé dans ces conditions, ce qui traduit une isomérisation partielle (tableau IX). Mais nous nous sommes placés pour ces expériences dans des conditions extrêmement défavorables (concentration maximum de l'éther d'énol le moins stable; addition d'un équivalent d'acide bromhydrique au début de l'expérience, alors qu'au cours de la bromation des cétales, il se forme peu à peu et que l'on a un rapport $(Br_2)/(H^+)$ plus élevé). Si une isomérisation se produit dans les expériences de bromation, elle est certainement inférieure à cette valeur. Il faut d'ailleurs remarquer que le résultat essentiel qui ressort des tableaux I, II et III est que, avec les cétales, l'énolisation vers le méthyle est beaucoup plus importante qu'avec les cétones. Or, au moins dans les dérivés de l'acétylcyclopentane et de la phénylacétone, ceci correspond à l'éther d'énol le moins stable (13). Si une isomérisation se produit, c'est donc à ses dépens et l'orientation réelle vers le méthyle serait plus importante que celle que l'on observe.

Quoi qu'il en soit, ceci ne modifie pas les résultats de manière notable et on peut admettre que la composition du mélange de cétones ou dioxolanes bromés donne une bonne image de la direction d'énolisation du produit de départ.

Énolisation des cétones.

Il est admis qu'en milieu acide, l'halogénéation d'une cétone dissymétrique se fait de préférence sur le carbone le plus substitué (14). En fait cette idée reposait sur un petit nombre de données expérimentales relativement anciennes et peu précises (9a). Ce n'est qu'assez récemment que l'étude quantitative de la direction d'énolisation des cétones dissymétriques a été entreprise (15). Nous avons en particulier mis en évidence l'influence du solvant sur la direction de bromation (15c). Les expériences rapportées ici ont été effectuées dans l'éther et le tétrachlorure de carbone, solvants aprotiques de constantes diélectriques voisines. Elles font cependant apparaître des différences qui, bien que faibles, nous semblent significatives. L'énolisation vers le carbone le moins substitué est plus importante dans l'éther que dans le tétrachlorure de carbone. (Le même phénomène est observé avec les dioxolanes : tableau III.) Ceci pourrait être dû à la basicité de l'éther, qui entrerait en compétition avec l'ion bromure dans l'arrachement de l'hydrogène (16), alors que dans le tétrachlorure de carbone, seul l'ion bromure pourrait jouer ce rôle. On sait en effet depuis les travaux de SWAIN (7b) qu'une modification de la force de la base entraîne une modification de l'état de transition.

RAPPE a, par ailleurs, montré que la direction d'énolisation dépendait beaucoup de la structure de la cétone et était, en particulier, très sensible aux facteurs stériques (15a). Nos résultats confirment ce point de vue. On obtient, par exemple, une plus forte proportion de cétone bromée sur le cycle avec l'acétylcyclopentane qu'avec l'acétylcyclohexane. Les différences observées entre ces deux cétones sont essentiellement d'origine stérique, les autres facteurs (effet inductif, hyperconjugaison) étant sensiblement les mêmes dans les deux cas. Ces résultats sont en accord avec la stabilité relative des doubles liaisons énoliques (telle qu'on peut l'estimer à partir de l'équilibration des éthers d'énols mentionnés ci-dessous). Ceci indique que l'état de transition de l'énolisation de ces cétones est proche de l'énol, ce qui confirme les conclusions de EMMONS et HAWTHORNE (7a).

Énolisation des cétales et dioxolanes.

La bromation des cétales diméthylques nous donne accès à la différence d'énergie des états de transition

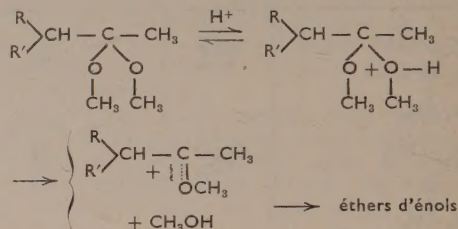
conduisant aux deux éthers d'énols isomères (tableau II).

La détermination de la position de l'équilibre entre ces éthers d'énols fait l'objet du mémoire suivant (13). Les résultats sont rappelés dans le tableau IV.

La comparaison des tableaux II et IV montre clairement qu'il n'y a pas concordance entre les proportions des éthers d'énols formés au cours de l'énolisation et leurs stabilités relatives. Dans le cas de l'acétylcyclopentane, alors que l'équilibration des éthers d'énols conduit à 75 % de l'isomère avec la double liaison exocyclique, l'énolisation du cétal diméthylque conduit à 90 % de l'isomère avec la double liaison la moins substituée. Au cours de l'énolisation du cétal de la phénylacétone il se forme 50 % de l'éther d'énol le moins stable, alors que celui-ci n'est présent qu'à 4 % dans le mélange à l'équilibre. Avec l'acétylcyclohexane, la différence exprimée en pourcentage apparaît moins importante que dans les autres séries mais elle traduit une différence d'énergie du même ordre.

Ceci signifie donc que l'état de transition de l'énolisation des cétales diméthylques ne ressemble pas à l'éther d'énol.

La direction d'énolisation des dioxolanes est différente de celle des cétales diméthylques : avec ces derniers, le pourcentage de bromation sur le carbone primaire est toujours plus élevé (*). La différence entre les deux réactions est que, lors de l'énolisation d'un cétal diméthylque, il y a libération d'une molécule de méthanol avant l'étape



d'arrachement du proton qui conditionne la direction d'énolisation. Nous avons émis l'hypothèse que ce méthanol pourrait influencer sur la direction d'énolisation. Nous avons en effet déjà observé que dans le chloroforme contenant de petites quantités d'éthanol, la bromation des cétones sur le carbone le moins substitué était nettement favorisée (15c).

Pour vérifier cette hypothèse nous avons bromé le dioxolane de l'acétylcyclopentane dans du tétrachlorure de carbone contenant du méthanol en faible quantité. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau V.

Il apparaît donc clairement qu'en présence de méthanol, $[CH_3OH]/[dioxolane] = 3,3$ les dioxolanes se broment avec une orientation très différente, ce qui signifie que le méthanol modifie les stabilités relatives des états de transition conduisant aux éthers d'énols isomères.

Dans le travail que nous avons mentionné (12) GARBISCH étudie la bromation du cétal diméthylque de la méthyl-2 cyclohexanone dans le méthanol, il observe une bonne concordance entre la différence d'énergie libre des états de transition de l'énolisation et la différence de stabilité des éthers d'énols formés (mesurée dans CCl_4) et conclut que l'éther d'énol constitue un bon modèle de l'état de transition. L'effet de solvant que nous avons mis en évidence nous incite à penser que cette coïncidence, observée sur un seul exemple, pourrait être fortuite. L'influence du méthanol sur la direction d'énolisation des cétones et cétales pose un problème que nous nous proposons de discuter de manière plus approfondie dans un article ultérieur.

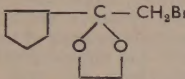
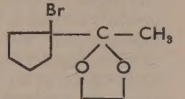
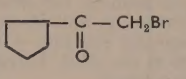
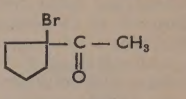
Nous remercions très vivement M^{me} S. COMBRISSE, M^{me} L. LACOMBE et M^{me} N. PLATZER qui ont enregistré

(*) On peut remarquer que la direction d'énolisation des dioxolanes (tableau III) traduit une différence d'énergie des états de transition assez proche de la différence d'énergie entre les éthers d'énols méthylques.

TABLEAU IV
Équilibre des éthers d'énols.

	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2 \\ \\ \text{OCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} -\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OCH}_3 \end{array}$	ΔG_{30} kcal/mole
Acétylecyclohexane	82	18	0,90
Acétylecyclopentane	25	75	-0,65
Phénylacétone	4	96	-1,90

TABLEAU V
Bromation du dioxolane de l'acétylecyclopentane

Solvant			Cétones (*) %		
CCl ₄	17	83	25	14	86
CCl ₄ , MeOH 0,14 N	75	25	47	75	25

(*) Le pourcentage de cétone dibromée en α et α' est d'environ 7 % par rapport à l'ensemble.

les nombreux spectres de RMN sans lesquels nous n'aurions pu mener à bien cette étude.

Nous sommes très reconnaissants envers M^{lle} TCHOUBAR, M^{me} et M. FELKIN et M. JACQUES qui ont accepté de relire nos manuscrits et nous ont aidés de leurs critiques et de leurs suggestions.

Note annexe sur l'isomérisation des dérivés bromés.

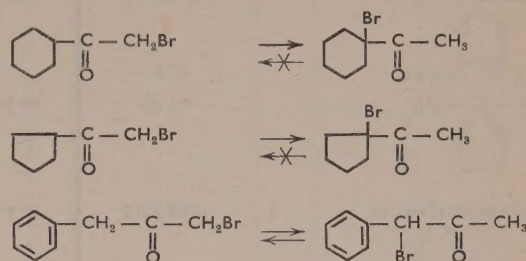
L'équilibration des cétones α -bromées sous l'influence de l'acide bromhydrique a déjà fait l'objet de nombreuses études et le mécanisme généralement admis fait intervenir un processus de débromation-bromation (12).

Dans le cas de cétones bromées ne comportant pas d'autres groupements polaires, il semble que l'isomère dont le brome est lié au carbone le plus substitué soit le plus stable. Par exemple RAPPE obtient un mélange contenant une forte proportion de bromo-3 butanone-2 en équilibrant la bromo-1 butanone-2 par l'acide bromhydrique dans l'éther (17). De même GARBISCH observe que, dans le cas des méthyl-2 bromocyclohexanones, l'équilibre est très en faveur de la méthyl-2 bromo-2 cyclohexanone (12). Par contre c'est la cétone possédant le brome primaire qui est la plus stable dans certaines séries où l'autre position en α du carbonyle est substituée par des groupes phényle ou $-\text{CO}-\text{R}-$. Par exemple la diphenyl-1,1 bromo-1 acétone s'isomériser en diphenyl-1,1 bromo-3 acétone (18) tandis que la phényl-1 bromo-2 butanedione-1,3 se transforme en phényl-1 bromo-4 butanedione-1,3 (19).

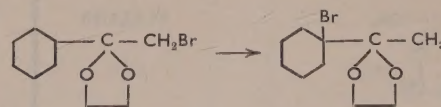
Les résultats que nous avons obtenus en effectuant des expériences d'équilibration dans les séries qui nous intéressent (tableau X) sont en accord avec les données ci-dessus.

Dans les cas de l'acétylecyclohexane et de l'acétylecyclopentane la cétone bromée sur le méthyle s'isomériser complètement en son isomère bromé sur le cycle alors que

la réaction inverse n'a pas lieu (*). Avec la phénylacétone les proportions relatives de bromo-1 phényl-1 propanone-2 et de bromo-3 phényl-1 propanone-2 après équilibration sont de 65 % et 35 % (tableau X).



Ce type d'isomérisation n'avait jamais été mis en évidence avec les dioxolanes. Nous avons constaté que le dioxolane de la bromométhyl cyclohexyl cétone traité par l'acide bromhydrique dans l'éther se transforme



totale en son isomère ayant le brome tertiaire. Le mécanisme est vraisemblablement analogue à celui qui est admis pour les cétones (12). La réaction est plus lente qu'avec les cétones et on obtient une quantité importante de cétone bromée, probablement formée par l'ouverture du cycle dioxolanique par l'acide bromhydrique.

(*) Il n'est pas certain que l'équilibre soit atteint dans tous les cas, le pourcentage de cétone dibromée n'étant pas le même après isomérisation pour toutes les expériences.

PARTIE EXPÉRIMENTALE (*).

Préparation des dioxolanes et cétales diméthylques.

Les dioxolanes ont été préparés selon la méthode classique qui consiste à chauffer la cétone avec l'éthylène glycol en présence d'acide paratoluène sulfonique, dans le benzène avec distillation azéotropique de l'eau formée.

Les cétales diméthylques ont été obtenus selon le procédé type suivant: 5 g de cétone, 10 cm³ de méthanol, 10 cm³ d'ortho-formiate de méthyle et 45 mg d'acide paratoluène sulfonique sont chauffés à reflux pendant 5 h. Le mélange est neutralisé par le bicarbonate de sodium, extrait à l'éther et distillé.

Mode opératoire général des bromations.

Les cétones sont mises en solution dans le solvant choisi à une concentration voisine de 0,4 M et on ajoute en une fois, à l'aide d'une seringue, la quantité stoechiométrique de brome. Dans le cas des cétales diméthylques où la réaction est très rapide, on obtient par cette méthode, un pourcentage important de cétone dibromée et de cétone non bromée. Les bromations ont donc été effectuées à une concentration de 0,04 M en ajoutant la quantité stoechiométrique de brome en solution 0,08 M dans le solvant choisi à une solution 0,08 M du cétal. Le même mode opératoire a été utilisé pour les dioxolanes.

Après disparition du brome (décoloration), le mélange est neutralisé par un peu de bicarbonate de sodium solide, repris par

l'eau (*) puis extrait à l'éther. La phase étherée est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée sur Na₂SO₄ et l'éther évaporé sous vide à la température ordinaire. Le produit brut est alors laissé sous haut vide (0,5 mm de mercure) pendant 1/4 d'h pour éliminer les traces d'eau et de solvant, puis dosé par RMN.

Une partie des produits bromés est également éliminée, mais nous avons vérifié en laissant le produit sous vide pendant des temps variables (entre 5 mn et 1/2 h) que cela ne modifiait pas la composition des mélanges. La cétone non bromée est éliminée totalement ou en partie au cours du traitement et ne peut donc être dosée.

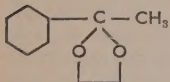
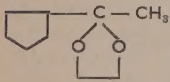
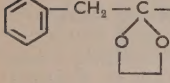
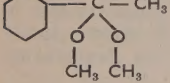
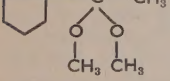
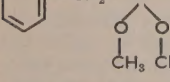
Solvants de bromation.

L'éther utilisé a été distillé sur anhydride phosphorique après reflux d'environ 20 h. Il est conservé sur sodium. Le tétrachlorure de carbone est distillé, séché sur chlorure de calcium pendant trois jours puis redistillé.

Identification des produits bromés.

Dans la série de l'acétylecyclohexane, partant de différents mélanges de bromation contenant une concentration maximale du produit bromé à identifier, nous avons isolé à l'état pur, par chromatographie sur silice (éluant: acétate d'éthyle 10-hexane 90) chacun des divers produits bromés et nous les avons identifiés par leurs spectres de RMN. Les déplacements chimiques des différents types de protons coïncident avec ceux que l'on observe pour les produits correspondants déjà décrits en série acétoxy-3 β -cétio-20 (5 α) prégnane (1, 20). Dans les autres séries, les produits

TABLEAU VI. — Constantes physiques des dioxolanes et cétales diméthylques.

Cétal	Eb. (°C)/mmHg	Analyse				IR (cm ⁻¹)	Rdt %
		C %		H %			
		Calc.	Tr.	Calc.	Tr.		
	87-88/12	70,5	70,6	10,7	10,7	870, 950, 1 040 1 060, 1 115, 1 175	55
	84/20	69,3	69,2	10,3	10,0	870, 950, 1 040 1 090, 1 155	53
	68-68,5/0,5	74,1	74,1	7,9	8,0	840, 860, 960 1 055, 1 105, 1 140	63
	89,5-90/21	69,7	69,9	11,7	11,55	860, 1 050, 1 065 1 120, 1 170, 1 180	57
	61-62,5/10	68,3	68,3	11,5	11,6	865, 1 060, 1 120 1 170, 1 185	77
	54-54,5/0,35	73,3	73,2	8,95	9,0	850, 1 060, 1 130 1 180, 1 230	50

(*) Les spectres infrarouges ont été enregistrés à l'aide d'un Infracord 137 (Perkin-Elmer). Les analyses sont effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS que nous remercions vivement. Les spectres de RMN ont été enregistrés à 60 MHz sur un appareil Varian A 60 dans CDCl₃. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane comme référence interne.

bromés ont été identifiés dans les mélanges par analogie. Les déplacements chimiques de ces différents protons, exprimés en ppm, sont rassemblés dans les tableaux VII et VIII.

(*) Nous avons vérifié que si l'addition d'eau est effectuée avant la neutralisation, la composition du mélange n'est pas modifiée.

TABLEAU VII

Déplacements chimiques (ppm) des méthyles, méthylènes, méthoxy et éthylènedioxy

	Acétyl cyclohexane	Acétyl cyclopentane	Phényl acétone
	2,05	2,15	2,12
	3,95	3,95	3,94 ou 3,97(*)
	2,38	2,43	2,30
	4,43	4,41	Spectre AB $\delta_A = 4,30$, $\delta_B = 3,94$ $J_{AB} = 13$ cps
	1,20	1,30	1,30
	3,43	3,39	3,39
	1,53	1,57	1,40
	3,90	3,95	3,80 (m) (**)
	3,95 (m)	4,05	3,97 (m)
	3,95	4,05	3,97 (m)
	1,11	1,20	1,15
	3,15	3,24	3,28

(*) Voir tableau VIII. Nous n'avons pas pu attribuer l'un ou l'autre déplacement chimique aux protons benzyliques ou aux protons du groupement bromométhyl.

(**) (m) = multiplet.

TABLEAU VIII

Déplacements chimiques des protons aromatiques et benzyliques en série phénylacétone.

$\phi - \text{CH}_2 - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_3$	7,29 (large)	3,67
$\phi - \underset{\text{Br}}{\text{CH}} - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_3$	7,45 (large)	5,45
$\phi - \text{CH}_2 - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_2\text{Br}$	7,35 (large)	3,97 ou 3,94 (*)
$\phi - \underset{\text{Br}}{\text{CH}} - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_2\text{Br}$	7,40 (large)	5,86
$\phi - \text{CH}_2 - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_3$	7,25	2,92
$\phi - \underset{\text{Br}}{\text{CH}} - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_3$	7,42 (m)	5,04
$\phi - \text{CH}_2 - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_2\text{Br}$	7,42 (m)	3,12
$\phi - \text{CH}_2 - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_3$	7,27	2,85

(*) Voir tableau VII.

TABLEAU IX

Bromation des éthers d'énols.

1) Acétylecyclopentane.

Solvant	Mélange départ		Produit bromé		
	$\begin{array}{c} > \text{C} - \text{C} = \text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{OCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} > \text{C} = \text{C} - \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{OCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} > \text{C} - \text{C} - \text{CH}_2\text{Br} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} > \text{C} - \text{C} - \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{Br} \quad \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} > \text{C} - \text{C} - \text{CH}_2\text{Br} (*) \\ \quad \\ \text{Br} \quad \text{O} \end{array}$
CCl_4	100	0 (**)	100	0	12
Et_2O	100	0	100	0	13
CCl_4 , HBr 0,025 N	100	0	79	21	10

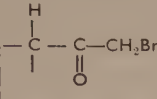
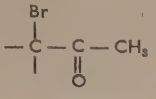
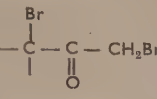
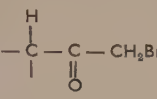
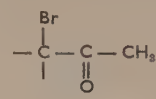
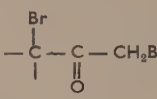
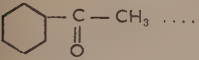
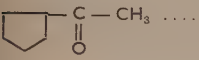
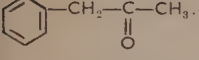
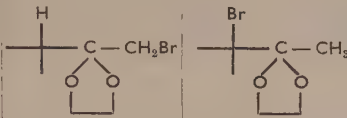
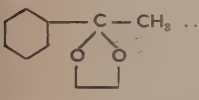
2) Phénylacétone.

	$\phi - \text{CH}_2 - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_3$	$\phi - \text{CH} = \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_3$	$\phi - \text{CH}_2 - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_2\text{Br}$	$\phi - \underset{\text{Br}}{\text{CH}} - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_3$	$\phi - \underset{\text{Br}}{\text{CH}} - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_2\text{Br} (*)$
CCl_4	34	66	31	69	14
Et_2O	34	66	27	73	0
CCl_4 , HBr 0,04 N	98	2	84	16	0
CCl_4 , HBr 0,04 N	34	66	21	79	0
Et_2O , HBr 0,05 N	34	66	26	74	0

(*) La proportion de cétone dibromée est exprimée en pourcentage par rapport à l'ensemble.

(**) Indécidable par RMN.

TABLEAU X
 Isomérisation des produits bromés.

Série	Mélange initial			Mélange final (**)		
						
	74 100 0	8 0 100	18 0 0	0 (*) 0 0	82 75 100	18 25 0
	25 90	50 10	25 0	0 6	86 75	14 19
	0 48 40	74 52 38	26 0 22	22 28 27	51 64 46	27 8 27
						
	Initial 30' 1h	87 59 0	0 19 30	0 0 0	13 11 70	0 11 0

(*) 0 : non décelable sur le spectre de RMN.

(**) La cétone non bromée éventuellement formée au cours de ces équilibres est totalement ou en partie éliminée par le traitement sous vide du produit brut et n'est pas dosée.

Bromation des mélanges d'éthers d'énols.

Les mélanges d'éthers d'énols en solution environ 0,06 M dans le solvant choisi sont bromés par addition d'un équivalent de brome, en solution dans la même quantité de solvant. La décoloration est très rapide. Le mélange est traité de la manière habituelle. Les résultats sont rassemblés dans le tableau IX.

Isomérisation des cétones et dioxolanes bromés.

Le dérivé bromé à étudier est isomérisé par l'acide bromhydrique dans l'éther. On fait barboter de l'acide bromhydrique desséché sur chlorure de calcium dans la solution. A la fin de la réaction, l'acide bromhydrique est alors neutralisé par du bicar-

bonate solide, puis le mélange est repris par l'eau et extrait à l'éther. Après lavage jusqu'à neutralité et séchage sur sulfate de sodium, l'éther est évaporé sous vide et le produit brut est dosé par RMN.

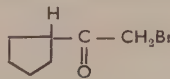
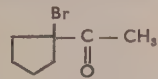
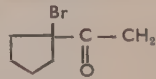
Dans le cas des cétones bromées, l'isomérisation dans l'éther est complète après une vingtaine de minutes.

Bromation de l'acétylecyclopentane en présence de bromométhylcyclopentylcétone.

57 mg d'acétylecyclopentane et 92 mg d'un mélange contenant 90 % de bromométhylcyclopentylcétone et 10 % de bromo-1-cyclopentyl méthyl cétone sont bromés de la manière habituelle par un équivalent de brome (81,5 mg) dans 1 cm³ de CCl₄. On obtient les résultats suivants :

TABLEAU XI

Bromation de l'acétylecyclopentane en présence de bromométhylcyclopentylcétone.

			
Calculé (*)	44	56	10
Mesuré	46	54	17

(*) % calculés en se basant sur les résultats de l'expérience effectuée sans addition de cétone bromée (Tableau I) et en supposant qu'il n'y a pas isomérisation de la bromométhyl cyclopentyl cétone.

(**) Le % de cétone dibromée est exprimé par rapport à l'ensemble.

Bromations avec attente.

Le mode opératoire est le même que dans les conditions standard et le mélange réactionnel est neutralisé seulement 20 mn après disparition du brome.

Les bromations suivantes ont été répétées dans ces conditions :

acétyleyclohexane	/	dans l'éther
cétal diméthylque de la phénylacétone ..		
dioxolane de l'acétyleyclopentane	)	dans le tétrachlorure de carbone
dioxolane de l'acétyleyclohexane		

Les résultats obtenus sont, à la précision du dosage, identiques à ceux qu'on obtient dans les conditions standard.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) A. MARQUET, M. DVOULAITZKY, H. B. KAGAN, L. MAMLOK, C. OUANNES et J. JACQUES, *Bull. Soc. chim.*, 1961, p. 1822.
- (2) W. S. JOHNSON, J. D. BASS et K. L. WILLIAMSON, *Tetrahedron*, 1963, **19**, 861.
- (3) P. E. EATON, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, **84**, 2344.
- (4) D. YOUSSEFYEH, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 3901.
- (5) a) G. W. K. CAVILL et F. B. WHITFIELD, *Proc. chem. Soc.*, 1962, p. 380; — b) E. WENCKERT, K. G. DAVE et R. V. STEVENS, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, **90**, 6177; — c) W. S. JOHNSON et R. B.

- KINNELL, *J. amer. chem. Soc.*, 1966, **88**, 3861; — d) W. S. JOHNSON, A. VAN DER GEN et J. J. SWOBODA, *J. amer. chem. Soc.*, 1967, **89**, 170.
- (6) G. S. HAMMOND, *J. amer. chem. Soc.*, 1955, **77**, 334.
- (7) a) W. D. EMMONS et M. F. HAWTHORNE, *J. amer. chem. Soc.*, 1956, **78**, 5593; — b) C. G. SWAIN et A. S. ROSENBERG, *J. amer. chem. Soc.*, 1961, **83**, 2154.
- (8) H. E. ZIMMERMAN, *J. amer. chem. Soc.*, 1956, **78**, 1168.
- (9) a) H. M. E. CARDWELL et A. E. H. KILNER, *J. chem. Soc.*, 1951, 2430; — b) H. J. RINGOLD et S. K. MALHOTRA, *J. amer. chem. Soc.*, 1964, **86**, 1997.
- (10) G. W. WHELAND, *Resonance in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, New York, 1955, p. 78.
- (11) C. FEUGEAS, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 2568.
- (12) E. W. GARBISCH JR., *J. org. Chem.*, 1965, **30**, 2109.
- (13) M. GAUDRY et A. MARQUET, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 4178.
- (14) E. S. GOULD, *Mechanism and Structure in Organic Chemistry*, Henry Holt Company, New York, 1959, p. 375.
- (15) a) C. RAPPE et W. H. SACHS, *J. org. Chem.*, 1967, **32**, 3700; — b) A. A. BOTHNER-BY et C. SUN, *J. org. Chem.*, 1967, **32**, 492; — c) M. GAUDRY et A. MARQUET, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 1849.
- (16) R. P. BELL, *The Proton in Chemistry*, Cornell university Press, New York, 1959, p. 131.
- (17) C. RAPPE, *Ark. Kemi*, 1965, **23**, 81.
- (18) C. L. STEVENS et C. T. LENK, *J. org. Chem.*, 1954, **19**, 538.
- (19) F. KRÖHNKE et H. TIMMLER, *Ber.*, 1936, **69**, 614.
- (20) a) P. A. PLATTNER, H. HEUSSER et E. ANGLIKER, *Helv. chim. Acta*, 1946, **29**, 468; — b) C. DJERASSI, I. FORNAGUERA O. MANCERA, *J. amer. chem. Soc.*, 1959, **81**, 2383.

IMPRIMERIE DURAND, 28-LUISANT, FRANCE (1969)
Directeur: Conseil d'Administration de la S.C.F. Autorisation S 7

